

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Aterosklerosis diprediksi menjadi penyebab nomor satu morbiditas dan mortalitas pada tahun 2020 jika perubahan pola hidup tidak sehat tetap berlanjut di masyarakat (Rahman, 2012). Pernyataan tersebut didasarkan pada banyaknya kejadian komplikasi akibat aterosklerosis. Komplikasi pada jantung merupakan komplikasi yang paling sering terjadi (Robinson *et al*, 2009), seperti penyakit jantung koroner (PJK) yang merupakan penyebab kematian terbesar di Indonesia dengan kasus yang semakin meningkat tiap tahun (WHO, 2011; Rahman, 2012). Kemudian disusul oleh stroke iskemik akut dan penyakit arteri perifer (PAP). Semua komplikasi ini diprediksi bisa menyerang 2 dari 3 pria dan 1 dari 2 wanita yang berusia di atas 40 tahun (Robinson *et al*, 2009).

Aterosklerosis didefinisikan sebagai suatu proses peradangan (inflamasi) yang terjadi pada dinding arteri dan bersifat kronik progresif, dapat fokal atau difus, dan bisa menimbulkan komplikasi akut maupun kronik (Rahman, 2012). Proses inflamasi ini menyerang baik arteri sedang maupun besar, melibatkan *fatty lesion (atheromatous plaques)* yang berkembang pada permukaan dalam dinding arteri. Hal ini berakibat pada terbentuknya oklusi vaskuler, sehingga muncul berbagai komplikasi seperti yang disebutkan di atas (Djohan, 2004).

Aterosklerosis terjadi akibat rangsangan proinflamasi yang terus menerus, seperti diet aterogenik, hiperkolesterolemia, hiperglikemia, hipertensi, dan lain-lain. Rangsangan ini memicu endotel untuk mengekspresikan molekul adhesi seperti VCAM-1, ICAM-1, dan P-selectin yang melakukan rekrutmen limfosit dan monosit. Monosit akan bermigrasi menembus tunika intima dengan bantuan MCP-1. Tunika intima akan memberikan respon inflamasi berupa diekspresikannya MCSF, sehingga monosit berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag inilah yang akan mengekspresikan berbagai sitokin yang berperan dalam progresivitas lesi dan resiko komplikasi, seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, dan resistin (Megawati, 2008).

Resistin adalah protein yang termasuk dalam famili protein kaya sistein, sering disebut sebagai *resistin-like molecule* atau protein *found in inflammatory zones* (FIZZ). Pada hewan pengerat, resistin secara eksklusif diproduksi oleh jaringan adiposa, dan berpengaruh terhadap sensitivitas insulin dan toleransi glukosa. Kadarnya meningkat pada hewan model obesitas dan resistensi insulin. Namun, beberapa studi menyatakan bahwa resistin pada manusia mempunyai homologi gen dan peran yang berbeda. Resistin pada manusia secara primer diproduksi di sel inflamasi terutama makrofag, sehingga diduga resistin mempunyai peran dalam inflamasi. Dugaan tersebut dibuktikan oleh Reilly *et al* (2005) dengan mengukur kadar resistin pada manusia yang diberi endotoksin (pemicu inflamasi). Hal tersebut terbukti dapat meningkatkan ekspresi resistin. Peningkatan ekspresi sitokin dan molekul adhesi juga terjadi pada sel endotel manusia yang diberi resistin. Hal ini berarti resistin dapat memicu dan dipicu oleh inflamasi pada endotel. Sementara itu pada aterosklerosis, peran resistin dalam inflamasi dapat dilihat pada kemampuannya mengaktivasi sel endotel (peningkatan faktor ET-1, VCAM-1, MCP-1, dan penurunan TRAF3, inhibitor CD40 *signaling*), dan

stimulasi proliferasi sel otot polos (Wen-lan *et al*, 2007 dan Verma *et al*, 2003). Berdasarkan hal ini dapat ditarik kesimpulan bahwa resistin meningkatkan progresivitas aterosklerosis dengan cara potensiasi inflamasi.

Sementara itu, upaya terapi aterosklerosis dilakukan salah satunya melalui terapi farmakologi, yaitu dengan komponen penurun lipid (statin, niacin) dan antitrombotik (warfarin, aspirin dosis rendah, clopidogrel) (Baker, 2012). Namun obat-obatan tersebut masih relatif mahal untuk masyarakat Indonesia. Maka dari itu diupayakan suatu terapi baru yang memanfaatkan potensi tumbuh-tumbuhan tropis Indonesia, yang lebih murah dan memiliki efektivitas tinggi.

Berdasarkan studi pustaka, terdapat sebuah fitosenyawa yang banyak diteliti untuk aterosklerosis bernama saponin. Saponin adalah senyawa *aglycon* larut lipid yang terdiri atas sterol atau triterpenoid (Popovich *et al*, 2010). Saponin telah lama diteliti sebagai agen anti-aterosklerosis, terutama fraksi-fraksi saponin yang diisolasi dari ginseng (*Panax notoginseng*). Fraksi saponin yang terdapat dalam ginseng (*ginsenoside-Re* dan *ginsenoside-Rc*) telah terbukti dapat menurunkan kadar resistin pada kultur adiposit (Kim *et al*, 2006). Fraksi-fraksi saponin ginseng yang lain (*total saponins*, PNS; *protopanaxadiol-type saponin*, PDS; *protopanaxatriol-type saponin*, PTS) juga telah diketahui menghambat induksi TNF- $\alpha$  terhadap molekul adhesi dan menghambat ekspresi molekul adhesi secara *in vitro* dan *in vivo* (Wang *et al*, 2011). Dapat disimpulkan bahwa saponin mempunyai efek anti-aterogenik yang cukup potensial.

Hal unik yang ditemukan mengenai fitosenyawa saponin ini adalah rasanya yang sangat pahit. Beberapa peneliti Korea dan Cina telah mengidentifikasi fraksi saponin dalam ginseng (*Panax notoginseng*) yang rasanya memang terbukti sangat pahit (Kim *et al*, 2006; Kim *et al*, 2003; Guo *et al*, 2010). Namun,

ginseng bukanlah komoditas Indonesia, sangat jarang ditemukan di pasar maupun pertanian. Berdasarkan hal itu, penulis memilih komoditi tumbuhan asli Indonesia yang memberikan rasa pahit dan diduga mengandung saponin, yaitu pare.

Pare (*Momordica charantia*) adalah tanaman semak tropis yang banyak tumbuh di Asia, termasuk Indonesia. Buah pare sering digunakan dalam berbagai masakan dan obat-obatan tradisional. Karena buah pare masih tinggi dayagunanya di masyarakat, karena itu dipertimbangkan menggunakan biji pare yang notabene masih memiliki daya guna yang rendah.

Biji pare pipih dengan warna coklat kekuningan pucat. Dalam satu buah pare terdapat antara 10-20 biji pare, dengan berat total biji per buah 1,8-4 gram (Grubben, 2004). Kandungannya antara lain alkaloid, saponin triterpenoid, asam momordial, dan momordisin yang merupakan jenis-jenis senyawa bioaktif (Lamanepa, 2005). Berdasarkan studi pustaka, terbukti biji pare memang mengandung saponin jenis triterpenoid. Namun masih sangat jarang penelitian yang melibatkan fraksi saponin dari *Momordica charantia* terhadap aterosklerosis. Sejauh ini penelitian yang melibatkan fraksi saponin dari *Momordica charantia* masih terbatas pada efeknya terhadap diabetes mellitus tipe 2 (Ooi *et al*, 2010; Oishi *et al*, 2006; Yang *et al*, 2009). Berdasarkan hal itu, penulis membuat suatu penelitian menggunakan ekstrak biji pare (*Momordica charantia*) yang diduga mengandung saponin sebagai agen anti-aterosklerosis via penghambatan peningkatan kadar resistin serum.

## 1.2 Perumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak biji pare (*Momordica charantia*) dapat menghambat peningkatan kadar resistin serum pada tikus Wistar dengan diet aterogenik?

### 1.3 Tujuan

Membuktikan efek pemberian ekstrak biji pare (*Momordica charantia*) dalam menghambat peningkatan kadar resistin serum pada tikus Wistar dengan diet aterogenik.

### 1.4 Manfaat

#### 1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Dapat meningkatkan pengetahuan dan pemahaman mengenai efek ekstrak biji pare (*Momordica charantia*) dalam menghambat peningkatan kadar resistin sebagai agen anti-aterosklerosis.
2. Dapat meningkatkan pengetahuan dan pemahaman mengenai potensi biji pare (*Momordica charantia*) sebagai kandidat fitofarmaka terbaru dalam bidang obat-obatan herbal.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

1. Dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai potensi biji pare (*Momordica charantia*) yang bisa dimanfaatkan sebagai pengobatan baru dalam bidang kesehatan.
2. Dapat memberikan tambahan peluang kerja mulai dari pembudidayaan buah pare, pengumpulan biji pare, hingga membantu dalam pembuatan ekstrak biji pare (*Momordica charantia*).
3. Dapat mengembangkan agen terapi aterosklerosis yang efektif dan terjangkau bagi masyarakat.